

University of Groningen

Routes to amino acid derivatives, rearrangements, condensations, and alkylations of schiff bases

van der Werf, Anne Wietze

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1991

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van der Werf, A. W. (1991). Routes to amino acid derivatives, rearrangements, condensations, and alkylations of schiff bases. Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

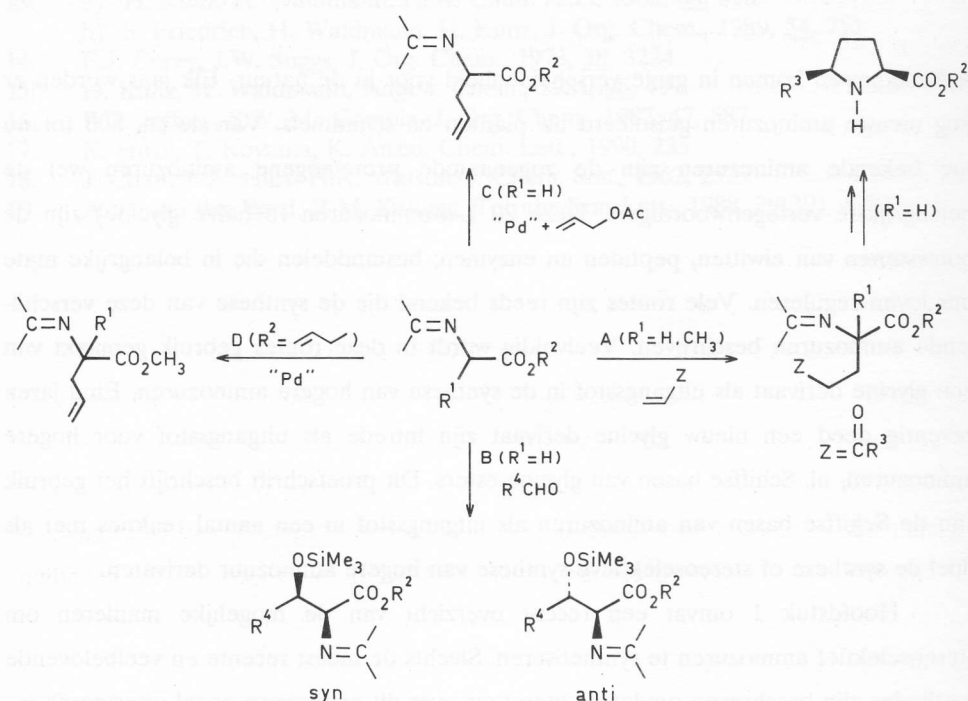
Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

α -Aminozuren komen in grote verscheidenheid voor in de natuur. Elk jaar worden er nog nieuwe aminozuren geïsoleerd uit planten en schimmels. Van de ca. 500 tot nu toe bekende aminozuren zijn de zogenaamde proteïenogene aminozuren wel de belangrijkste vertegenwoordigers. Deze 20 L- α -aminozuren (behalve glycine) zijn de bouwstenen van eiwitten, peptiden en enzymen; bestanddelen die in belangrijke mate ons leven reguleren. Vele routes zijn reeds bekend die de synthese van deze verschillende aminozuren beschrijven. Veelvuldig wordt in deze routes gebruik gemaakt van een glycine derivaat als uitgangsstof in de synthese van hogere aminozuren. Eind jaren zeventig deed een nieuw glycine derivaat zijn intrede als uitgangsstof voor hogere aminozuren, nl. Schiffse basen van glycine esters. Dit proefschrift beschrijft het gebruik van de Schiffse basen van aminozuren als uitgangsstof in een aantal reacties met als doel de synthese of stereoselectieve synthese van hogere aminozuur derivaten.

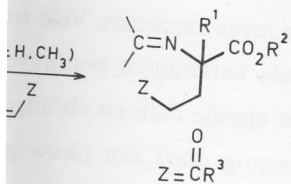
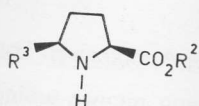
Hoofdstuk 1 omvat een recent overzicht van de mogelijke manieren om stereoselectief aminozuren te synthetiseren. Slechts de meest recente en veelbelovende methodes zijn beschreven omdat de literatuur over dit onderwerp nogal omvangrijk is.

Hoofdstuk 2 beschrijft in het kort de synthese van de Schiffse basen afgeleid van glycine en alanine. De Schiffse basen werden gebruikt in de Michael additie aan cycloalkenonen en lineaire α,β -onverzadigde verbindingen (**route A, Schema 1**). De addities werden uitgevoerd onder verschillende experimentele omstandigheden (t-BuOK/18-crown-6/tolueen, $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{THF}$, 20% NaOH/ CH_2Cl_2 /ammoniumzout). De additie van het imine van benzofenon en glycine ester aan methylvinylketon in een twee fasen systeem (20% NaOH/ CH_2Cl_2) in aanwezigheid van een chirale katalysator (optisch actief ammoniumzout) gaf slechts een minieme enantiomere verrijking van het produkt. Een aantal Michael adducten werd na hydrolyse van het imine reductief ringgesloten onder vorming van cis-gesubstitueerde proline derivaten. cis-Gesubstitueerde proline derivaten werden ook geïsoleerd na hydrogenering van de Michael adducten zonder hydrolyse van de imine functionaliteit vooraf (**Schema 1**).



Schema 1

In Hoofdstuk 3 wordt de stereoselectieve synthese van β -hydroxy- α -aminozuur derivaten beschreven door middel van een condensatie van de ethyl ester van N-(difenylmethylene)glycine aan alifatische en aromatische aldehyden (**route B**, **Schema 1**). De reacties werden uitgevoerd bij kamertemperatuur en in de aanwezigheid van variabele hoeveelheden ZnCl₂. Een katalytische hoeveelheid ZnCl₂ toegevoegd aan het reactiemengsel gaf hoofdzakelijk de syn β -hydroxy- α -aminozuur derivaten, terwijl toevoeging van 100- tot 300 mol% ZnCl₂ hoofdzakelijk leidde tot de vorming van de anti diastereomeren. Syn en anti verhoudingen werden vastgesteld met behulp van GLC en ¹H NMR (vicinale koppeling tussen C(2)-H en C(3)-H). Absolute zekerheid omtrent de juiste toekenning van syn en anti configuratie, op basis van GLC en ¹H NMR gegevens, werd verkregen door het bepalen van de kristal structuur van



van β -hydroxy- α -aminozuur
van de ethyl ester van
de aldehyden (route B,
ratuur en in de aanwezig-
hoeveelheid ZnCl_2 toege-
n β -hydroxy- α -aminozuur
oofdzakelijk leidde tot de
en werden vastgesteld met
-H en C(3)-H). Absolute
uratie, op basis van GLC
de kristal structuur van

de syn-fenylserine afgeleide verbinding. Een diastereoselectieve aldol reactie van de menthyl ester van N-(difenyilmethylene)glycine aan benzaldehyde is ook beschreven in dit Hoofdstuk. Deze reactie vertoonde geen noemenswaardige selectiviteit zonder toevoeging van ZnCl_2 terwijl de reactie uitgevoerd in de aanwezigheid van 5 mol% ZnCl_2 weliswaar syn selectiviteit vertoonde maar geen duidelijke voorkeur gaf voor één van de twee syn diastereomeren. In het laatste gedeelte van dit Hoofdstuk zijn twee mechanismen gepresenteerd die de waargenomen syn of anti selectiviteit kunnen verklaren op basis van de toegevoegde hoeveelheid ZnCl_2 .

In Hoofdstuk 4 is de synthese van DIOP afgeleide liganden beschreven die vervolgens werden getest in de palladium gekatalyseerde asymmetrische allylering van benzofenon imines van glycine esters (route C, Schema 1). Deze derivaten van DIOP werden gesynthetiseerd door in de eerste stap, de vorming van de dioxolane ring, verschillende aldehyden en ketonen te gebruiken in de condensatie met wijnsteenzuur. De hoogste enantiomere overmaat (19% e.e.) werd verkregen in de palladium gekatalyseerde allylering van benzofenon imines van glycine esters door gebruik te maken van het Pd/DIPH-DIOP systeem als katalysator. Dezelfde reactie werd ook met succes uitgevoerd in een twee fasen systeem ($\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) in de aanwezigheid van een quaternair ammoniumzout. De katalytische activiteit van het palladium systeem werd aangetoond door de reactie uit te voeren in water en dichloormethaan in de aanwezigheid van allyl ethyl carbonaat. Geallyleerd produkt werd inderdaad geïsoleerd wat een duidelijke aanwijzing is voor de katalytische activiteit van het palladium complex in het twee fasen systeem. Enantiomere overmaten werden bepaald door de aminozuren te koppelen aan optisch zuiver α -chloorpropionylchloride en vervolgens de diastereomere verbindingen te scheiden op een capillaire g.c. kolom. De methode werd uitgebreid naar andere aminozuren die inderdaad ook succesvol werden gescheiden op een g.c. kolom.

In het laatste Hoofdstuk wordt de synthese van de Schiffse basen van aminozure allyl esters beschreven die onder invloed van base en een katalytische hoeveelheid $\text{Pd}(\text{dppe})_2$ omleggen naar de overeenkomstige α -geallyleerde aminozuur derivaten (route D, Schema 1). De base speelt een belangrijke rol in deze reactie want

naarmate de α -substituent van het aminozuur derivaat groter wordt geeft alleen t-BuOK (in tegenstelling tot NaH, LDA) nog acceptabele opbrengsten aan α -geallyleerd produkt. Een mechanisme voor deze reactie is beschreven in het laatste gedeelte van dit Hoofdstuk.

34281/91

berekende resultaten voor vrije doorspoelbaarheid en de resultaten berekend volgens het hookse dumbbell model van C.J. Goh et al. In Couette stroming is de intrinsieke viscositeit constant totdat de kluwen wordt platgedrukt. In de Poiseuille stroming is er al sprake van een afname bij veel grotere spleet breedten. Er zijn simulaties uitgevoerd met hydrodynamische interactie tussen keten segmenten onderling en tussen de segmenten en de wanden van de spleet. Voor zowel Poiseuille als Couette stroming is de intrinsiek viscositeit met hydrodynamische interactie kleiner dan in de limiet van vrije doorspoelbaarheid. Er is echter geen verschil van betekenis wanneer de intrinsieke viscositeit wordt gedeeld door de intrinsieke viscositeit in het onbegrensde systeem. Voorts worden de verschillen tussen een conformatie afhankelijke hoeksnelheid en een vaste hoeksnelheid voor de keten segmenten besproken.